

Anna Wasik<sup>1</sup>, Marcin Kończakowski<sup>2</sup>, Anna Wesołowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>2</sup>Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

# Lurasidon — nowy atypowy neuroleptyk o właściwościach przeciwdepresyjnych

*Lurasidone — novel atypical neuroleptic with antidepressant activity*

## Abstract

Lurasidone is a novel second generation antipsychotic (SGA) with antidepressant-like activity, approved by FDA for the treatment of schizophrenia and depressive symptoms in the bipolar disorder type 1 (BP I). Similar to other atypical antipsychotics, lurasidone has a potent affinity for D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors, and moderate for 5-HT<sub>1A</sub> and α<sub>2C</sub> ones. Using animal models of learning and memory it has been shown that lurasidone displays ability to improve memory dysfunctions caused by MK-801 or fencyclidine and evokes potential antidepressant activity in short- and long-term rodent models of depression.

The efficacy and tolerability of lurasidone for treatment of acute and chronic schizophrenia as well as major depressive episodes occurring in BP I have been evaluated in few double-blind randomized, fixed-dose clinical trials. Lurasidone, compared to placebo, showed a significantly greater improvement in reduction of positive and negative symptoms of schizophrenia and core symptoms of depression in BP I.

Lurasidone is well tolerated; nausea, somnolence and akathisia are the most common adverse effects (with 5–15% of frequency). In comparison to other SGA, lurasidone seems to have no significant influence on metabolic parameters like glucose and lipids level or QT length, producing only slight weight gain in patients. Comfortable dosing (once daily with meal) and wider activity profile make lurasidone a competitive candidate for pharmacotherapy of psychiatric disorders.

**Psychiatria 2014; 11, 1: 1–8**

**key words:** atypical antipsychotic, schizophrenia, bipolar disorder

## Wstęp

Niezadowolające efekty farmakoterapii schizofrenii, szczególnie w zakresie redukcji objawów negatywnych i poznawczych, stanowią impuls do poszukiwania i opracowania nowych leków przeciwpsychotycznych, o wyższej skuteczności i bezpieczniejszym profilu działania. Jedną z wiodących strategii jest poszukiwanie nowych leków o wieloreceptorowym mechanizmie działania, które oprócz blokady receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub>, będą wpływać na przekąźnictwo serotonergiczne (antagonizm wobec receptorów

5-HT<sub>2A</sub>, agonizm/częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, antagonizm wobec receptorów 5-HT<sub>6</sub> i/lub 5-HT<sub>7</sub>), przy jednoczesnym, słabym oddziaływaniu z receptorami histaminowymi i cholinergicznymi [1, 2]. Wynikiem prowadzonych w takim kierunku prac badawczo-rozwojowych było wprowadzenie w październiku 2010 roku na amerykański rynek farmaceutyczny lurasidonu, nowego leku przeciwpsychotycznego II generacji (SGA, *second generation antipsychotic*) [3]. Dnia 23 stycznia 2014 roku komisja *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), przygotowująca dla *European Medicines Agency* (EMA) opinie odnośnie do wprowadzenia leków na rynek europejski, opublikowała pozytywną rekomendację dla stosowania lurasidonu w schizofrenii u pacjentów powyżej 18. roku życia.

## Adres do korespondencji:

dr hab., prof. UJ Anna Wesołowska,  
Zakład Farmacji Klinicznej UJCM,  
ul. Medyczna 9, 30–688 Kraków,  
tel./faks: 12 620 56 54  
e-mail: awesolowska@cm-uj.krakow.pl

### Profil receptorowy

Lurasidon, należący do grupy pochodnych benzoizotiazolu, w badaniach *in vitro* wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów  $D_2$  ( $K_i = 1,68$  nM) i  $5-HT_{2A}$  ( $K_i = 2,03$  nM), porównywalne do klasycznych (haloperidol) czy SGA (risperidon, olanzapina, kłozapina) leków przeciwpsychotycznych. Ponadto posiada wysokie powinowactwo do receptorów  $5-HT_7$  ( $K_i = 0,495$  nM),  $5-HT_{1A}$  ( $K_i = 6,75$  nM) i adrenergicznych  $\alpha_{2C}$  ( $K_i = 10,8$  nM). Lurasidon wykazuje niższe powinowactwo do receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$  ( $K_i = 47,9$  nM) i  $\alpha_{2A}$  ( $K_i = 40,7$  nM) oraz jego brak ( $K_i > 1000$  nM) wobec receptorów  $H_1$  i muskarynowych [4]. Blokada receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$ ,  $H_1$  i muskarynowych jest predyktorem ryzyka wystąpienia, odpowiednio hipotonii ortostatycznej, przyrostu masy ciała i zaburzeń pamięci [3–5], które są szczególnie niepożądane u starszych pacjentów. Nieistotne powinowactwo lurasidonu do receptorów  $5-HT_{2C}$  ( $K_i = 262$  nM) może dodatkowo chronić przed niepożądanym przyrostem masy ciała [3, 4]. Wyniki zakończonych niedawno badań klinicznych potwierdzają, że lurasidon ma minimalny wpływ na masę ciała pacjentów [4]. Brak powinowactwa lurasidonu wobec innych receptorów jak na przykład,  $5-HT_3$ ,  $5-HT_4$ , adrenergicznych  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , adenylinowych, cholecystokininowych,  $GABA_A$ , kainowych, glutaminianergicznych, benzodiazepinowych, opioidowych, sigma, wapniowych kanałów jonowych oraz białek transportujących serotoninę i dopaminę zmniejsza zakres możliwych działań niepożądanych [4]. W badaniach funkcjonalne *in vitro* i *in vivo* wskazano właściwości antagonistyczne lurasidonu wobec receptorów  $D_2$  i  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_7$  oraz częściowo-agonistyczne wobec receptorów  $5-HT_{1A}$  [3–10]. Blokada receptorów  $D_2$  na poziomie 60–80% wydaje się być konieczna do uzyskania efektu przeciwpsychotycznego [10, 11]. Wyniki badania przeprowadzonych metodą pozytonowej tomografii emisyjnej w mózgu zdrowych ochotników potwierdziły procent zajęcia receptorów  $D_2$  przez lurasidon podany w dawce 40 mg/dobę na poziomie 60–80% [11].

### Aktywność w przedklinicznych badaniach farmakologicznych

Lurasidon wykazuje w badaniach na zwierzętach potencjalne działanie przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Lek ten, podobnie jak inne dostępne na rynku neuroleptyki, hamował aktywność lokomotoryczną u myszy wzbudzoną metamfetaminą, stereotypie ruchowe po podaniu apomorfiny u szczurów oraz wspinanie u myszy indukowane apomorfina [4]. Powyższe wyniki wskazują na potencjalną efektywność lurasidonu w terapii objawów schizofrenii, szczególnie

wytwórczych, wynikających z pobudzenia receptorów  $D_2$  w mezolimbicznych strukturach dopaminergicznych. Analogicznie do innych SGA (risperidon, olanzapina, kłozapina), lurasidon w sposób dawkozależny hamował kloniczne drgawki łap przednich u szczurów indukowane podaniem tryptaminy, potrząsania głową wywołane przez 5-metoksytryptaminę u myszy oraz hipertermię wywołaną przez p-chloroamfetaminę u szczurów, efekty związane z pobudzeniem receptorów  $5-HT_{2A}$  [4]. Ponadto wykazano, że lurasidon osłabiał zaburzenia pamięci wywołane podaniem antagonisty receptorów NMDA, dizocylpiną [12, 13], co może wskazywać na efektywność tego leku w schizofrenii, poprzez korygujący wpływ na patologiczną hipoaktywność glutaminianergiczną.

W mysich modelach depresji, tj. teście wymuszonego pływania (*forced swim test*) oraz zawieszania za ogon (*tail suspension test*), podanie lurasidonu wiązało się ze znamienym statystycznie skróceniem czasu bezruchu, będącego wskaźnikiem „mysiej depresji”, w porównaniu z grupą kontrolną [4, 14]. Ponadto lurasidon podany wielokrotnie hamował pobudzenie lokomotoryczne szczurów poddanych zabiegowi usunięcia opuszek węchowych (*olfactory bulbectomy*), z efektywnością porównywalną do referencyjnego leku przeciwdepresyjnego — imipraminy [4].

Potencjalny efekt lurasidonu obserwowano także w zwierzęcych modelach lęku: teście konfliktu wg Vogla oraz teście socjalnej interakcji u szczurów. Lek ten wykazał aktywność przeciwłękową, zwiększając liczbę szoków elektrycznych akceptowanych przez zwierzęta oraz liczbę epizodów społecznej interakcji [4]. Opisane właściwości przeciwdepresyjne i przeciwłękowe mogą być wynikiem antagonistycznego działania lurasidonu wobec receptorów  $5-HT_7$ , działania częściowo-agonistycznego wobec receptorów  $5-HT_{1A}$  i/lub antagonistycznego wobec receptorów  $\alpha_{2C}$ -adrenergicznych [4].

Dzięki silnej aktywności antagonistycznej wobec receptorów  $5-HT_7$  i/lub działaniu agonistycznemu wobec receptorów  $5-HT_{1A}$ , a więc udziału obu typów receptorów, które są zaangażowane w procesy pamięci i uczenia się [1, 15–17], lurasidon wykazuje istotne właściwości usprawniające funkcje poznawcze w modelach zwierzęcych, tj. odwraca dysfunkcje poznawcze/zaburzenia poznawcze indukowane dizocylpiną w teście biernego unikania [4, 12, 13], labiryncie wodnym Morrisa oraz labiryncie promienistym [13]. Badania Horiguchiego i wsp. [18] wykazały ponadto, że jednorazowe podanie lurasidonu przeciwdziała wystąpieniu deficytów poznawczych u szczurów, indukowanych długotrwałym podaniem fencyklidyny w paradygmacie rozpoznawania nowego obiektu (*novel object recognition test*). Z kolei doniesienia Luoni i wsp. [19] sugerują, że długotrwałe podanie

lurasidonu (21 dni), w dawce 10 mg/kg, powoduje wzrost ekspresji mózgowego czynnika troficznego BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) w korze (+41%,  $p < 0,01$ ) i hipokampie (+27%;  $p < 0,05$ ) szczurów, obszarów kluczowych dla procesów pamięci, uczenia się, funkcji zarządzających (tj. planowanie, elastyczność, hamowanie i pamięć operacyjna) oraz regulujących nastrój. Obserwowana w powyższym badaniu przedklinicznym aktywność lurasidonu w regulacji funkcji poznawczych [19], wymaga dalszej weryfikacji — oceny wpływu na procesy poznawcze u ludzi.

Polekowe zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego ciągle stanowią klinicznie ważny problem szczególnie związany ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Również u zwierząt istnieje możliwość monitorowania kataleptogennych właściwości potencjalnych leków. Służą do tego celu testy behawioralne wykonywane u myszy i szczurów jak na przykład test pręta (*bar test*), test klocków, test słupa (*pole test*). Lurasidon, podany w dawkach aż do 1000 mg/kg, nie wywoływał katalepsji u zwierząt. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za brak powyższych właściwości nie jest dokładnie zbadany. Prawdopodobnie może on być związany z blokadą receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i/lub aktywacją receptorów 5-HT<sub>1A</sub> przez ten lek. Dodatkowo, u zwierząt lurasidon nie wywołał efektów związanych z depresyjnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak na przykład sedacja, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej [4].

### Farmakokinetyka

Lurasidon, po podaniu doustnym, jest szybko absorbowany z przewodu pokarmowego [3]. Czas, po którym we krwi osiągnięte zostaje jego maksymalne stężenie, wynosi od 1 do 3 godzin dla dawki 40 mg, zaś okres półtrwania wynosi 18 godzin. Pole powierzchni pod krzywą (*AUC, area under the curve*) oraz maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) rosną liniowo wraz ze wzrostem dawki w zakresie 20–160 mg, stężenie stacjonarne uzyskuje się po 7 dniach. Lurasidon w wysokim stopniu wiąże się z białkami osocza (99,8%) [3, 7, 10]; wykazuje powinowactwo do albumin i  $\alpha$ -1-glukoproteiny [7, 11]. Zgodnie z zaleceniami *Food and Drug Administration* (FDA), lurasidon należy przyjmować z posiłkiem (o wartości kalorycznej równej co najmniej 350 kcal), bowiem pokarm, w istotny sposób, wpływa na wchłanianie i metabolizm lurasidonu. W grupie badanych przyjmujących lurasidon razem z posiłkiem średnie  $C_{max}$  i *AUC* wzrosły, odpowiednio 3- i 2-krotnie w porównaniu z grupą zażywającą lek na pusty żołądek [3, 10]. Zawartość tłuszczu w diecie nie wpływa na farmakokinetykę leku [6, 7]. Lurasidon jest metabolizowany przez izoenzymy wątrobowe typu CYP3A4 [7]. Najważniejszymi metabolitami

są związki ID-14283 [8, 10] oraz 14326 [8], wykazujące profil działania podobny do związku macierzystego, posiadające jednak krótszy okres półtrwania [7, 8].

### Dawkowanie

Zgodnie z zaleceniami FDA, u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią terapię należy rozpoczynać od dawki 40 mg lurasidonu, przyjmowanej raz dziennie [6, 7, 10]. Lurasidon wykazuje skuteczność w dawce 40–160 mg/dobę, a więc dzienna jego podaż nie powinna przekraczać 160 mg. Miareczkowanie dawki początkowej nie jest zalecane [7].

U pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, leczenie rozpoczyna się od podania dawki 20 mg/dobę, zarówno podczas monoterapii, jak i jako terapii uzupełniającej leczenie litem lub kwasem walproinowym. Lurasidon wykazuje skuteczność terapeutyczną w rozpiętości dawek 20–120 mg/dobę. Maksymalna, rekomendowana dawka wynosi 120 mg/dobę [7].

Zmiany dawkowania lurasidonu należy uwzględnić u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. W przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min lub poniżej 30 ml/min), leczenie rozpoczyna się od 20 mg/dobę. Maksymalna dzienna dawka nie może przekraczać 80 mg [7].

Zarówno w przypadku umiarkowanej (*Child-Pugh Score* 7–9), jak i ciężkiej (*Child-Pugh Score* 10–15) niewydolności wątroby, leczenie rozpoczyna się od podania dawki 20 mg/dobę, zaś maksymalna dzienna podaż nie powinna przekraczać 40 mg [7].

Podawanie lurasidonu z silnymi induktorami lub inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (odpowiednio, fenytoiną, karbamazepiną, rifampiciną, awazymibem lub ketokonazolem, klarytromycyną, worikonazolem, mibefradilem) jest przeciwwskazane. W przypadku konieczności dołączenia do terapii lurasidonem, umiarkowanego inhibitora CYP3A4, tj. diltiazemu, atazanawiru, erytromycyny, flukonazolu, wera-pamilu, dawkę neuroleptyku należy zmniejszyć o połowę. Podobnie pacjenci zażywający lek umiarkowanie hamujący aktywność CYP3A4, powinni rozpocząć leczenie lurasidonem od dawki 20 mg/dobę. W tym przypadku maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg/dobę. Spożywanie grejfrutów i/lub soku grejfrutowego jest przeciwwskazanego ze względu na możliwość hamowania izoenzymów CYP3A4 oraz zmiany w stężeniu lurasidonu [7].

### Stosowanie w ciąży

Lurasidon zalicza się do leków kategorii B. Jego stosowanie podczas ciąży jest wskazane, o ile potencjalne korzyści przewyższają podejmowane ryzyko. Z uwagi na doniesienia o przenikaniu leku do mleka matki, zaleca

się przerwanie karmienia piersią z chwilą rozpoczęcia leczenia lurasidonem bądź zaprzestanie jego stosowania w przypadku podjęcia decyzji o karmieniu piersią [7].

### Wskazania

Pierwotne wskazanie do stosowania lurasidonu, jakim była schizofrenia [3, 7, 9, 10], rozszerzono o epizody depresyjne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (ChAD) [7].

### Skuteczność lurasidonu w krótko- i długoterminowym leczeniu schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych

Skuteczność lurasidonu w leczeniu schizofrenii była oceniana w 6 krótkoterminowych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych, próbach klinicznych, przeprowadzonych na dorosłych pacjentach (średnia wieku 38,4 roku, zakres: 18–72 lata), doświadczających ostrego epizodu psychozy (wg kryteriów *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-IV]) [6, 7, 10]. W dwóch badaniach zastosowano aktywną kontrolę (do oceny czułości stosowanych narzędzi) w postaci olanzapiny (15 mg) [10, 20] oraz kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu (600 mg) [10, 21]. Do oceny poprawy klinicznej/odpowiedzi terapeutycznej zastosowano 3 narzędzia: PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) — wieloczynnikową skalę oceniającą objawy wytwórcze i negatywne (wynik mieści się w przedziale 30–120 punktów); BPRSd (*Brief Psychiatric Rating Scale*) — szacującą symptomy z kręgu schizofrenii, depresji czy lęku (wynik mieści się w przedziale 18–126 punktów) oraz CGI-S (*Clinical Global Impression Scale*) [10, 20, 21]. Celem badań była ocena różnicy w zmianie redukcji objawów między grupami badanymi (lurasidon), a kontrolnymi (placebo i aktywną kontrolą w postaci innego neuroleptyku — haloperidolu, olanzapiny, kwetiapiny). Podsumowanie badań przedstawiono w tabeli 1.

Podsumowując:

- lurasidon w dawce 40 mg/dobę wykazał istotną statystycznie poprawę względem użytej kontroli w zakresie redukcji objawów w 2 z 3 badań;
- lurasidon w dawce 80 mg/dobę wykazał istotną statystycznie poprawę względem stosowanej kontroli w zakresie redukcji objawów we wszystkich 3 badaniach;
- lurasidon w dawce 120 mg/dobę wykazał istotną statystycznie poprawę względem użytej kontroli w zakresie redukcji objawów w 2 z 3 badań;
- lurasidon w dawce 160 mg/dobę wykazał istotną statystycznie poprawę względem kontroli w zakresie redukcji objawów w jednym badaniu [10].

Loebel i wsp. w zbiorczej analizie, obejmującej 4 krótkoterminowe próby kliniczne, wykazali, iż lurasidon we

wszystkich testowanych dawkach (40, 80 i 120 mg/dobę) powodował statystycznie istotną poprawę w zakresie redukcji: 1) objawów pozytywnych; 2) objawów negatywnych; 3) zdeorganizowanych myśli; 4) wrogości; 5) zaburzeń afektywnych (depresji, lęku) w przebiegu schizofrenii. Wielkość obserwowanego efektu lurasidonu była porównywalna z risperidonem, dla którego wykonano podobną analizę [3, 21].

Podczas trwającego 3 tygodnie, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), porównano skuteczność terapii lurasidonem i ziprasidonem w zakresie poprawy funkcji poznawczych u stabilnych pacjentów z diagnozą schizofrenii lub choroby schizoafektywnej ( $n = 301$ ) [23]. Badanych przydzielono losowo do dwóch grup; w pierwszej pacjenci otrzymywali lurasidon w dawce 120 mg/dobę raz dziennie (przez pierwsze 3 dni 80 mg/dobę), w drugiej grupie — ziprasidon 80 mg/dobę (przez pierwsze 3 dni 40 mg/dobę) [23]. W obu grupach odnotowano podobną poprawę w zakresie redukcji wyników w skali PANSS obserwowaną podczas 1., 2. i 3. tygodnia leczenia [9, 23]. Badania ukończył podobny odsetek chorych w obu grupach (67,5% dla lurasidonu oraz 69,3% dla ziprasidonu) [9, 23]. Choć nie zaobserwowano znamienych różnic w zakresie poprawy funkcji poznawczych mierzonych na skalach *The MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB) oraz *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCoRS) między grupą leczoną lurasidonem a ziprasidonem, pogłębiona analiza wewnątrzgrupowa wykazała istotną statystycznie poprawę w zakresie otrzymanych wyników w skali MCCB ( $p = 0,26$ ) oraz SCoRS ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z wynikami początkowymi jedynie w grupie leczonej lurasidonem (poziom istotności dla ziprasidonu odpowiednio:  $p = 0,254$  i  $p = 0,185$ ). Zaobserwowano ponadto znamieny statystycznie trend dla lurasidonu w zakresie poprawy wyników na skali SCoRS ( $p = 0,058$ ) [9, 23].

Krótkoterminowe, trwające 6 tygodni badania kliniczne z aktywną kontrolą, olanzapiną i kwetiapiną wydłużono, odpowiednio do 6 i 12 miesięcy, dzięki czemu możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii lurasidonem [10].

Podczas 6-miesięcznego badania, będącego kontynuacją krótkoterminowej próby klinicznej z zastosowaniem aktywnej kontroli w postaci olanzapiny, badani pacjenci otrzymywali lurasidon raz dziennie w dawkach 40–120 mg/dobę. Uzyskano u nich poprawę kliniczną, zobrazowaną redukcją wyniku ogólnego w skali PANSS [10, 24]. W przedłużonym, trwającym 12 miesięcy badaniu klinicznym z aktywną kontrolą w postaci kwetiapiny, pacjenci ( $n = 236$ ) losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup,

**Tabela 1.** Lurasidon w badaniach klinicznych — skuteczność w leczeniu schizofrenii [3, 6, 7, 10, 11, 20–22]**Table 1.** Lurasidone in clinical trials — efficacy in treatment of schizophrenia [3, 6, 7, 10, 11, 20–22]

Faza	Liczba uczestników	Dawka lurasidonu (n)	Aktywna kontrola	Placebo (n)	Komentarz
II	146	40 mg/ /dobę (49) i 120 mg/ /dobę (47)	Brak	50	W trwającym 6 tyg. randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu lurasidon powodował znamienne poprawę redukując objawy chorobowych mierzone przy użyciu BPRSd i CGI-S w porównaniu z kontrolą
II	371	20, 40 i 80 mg/ /dobę (209)	Halo- -peridol 10 mg/ /dobę (72)	90	W trwającym 6 tyg. randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu zarówno w grupie lurasidonu (w każdej z podanych dawek) jak i haloperidolu (10 mg) wyniki na skalach PANSS i BPRSd statystycznie nie różniły się od kontroli
II	180	80 mg/ /dobę (90)	Brak	90	W trwającym 6 tyg. randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu lurasidon powodował znamienne poprawę w redukcji objawów chorobowych mierzonych przy użyciu BPRSd i CGI-S w porównaniu z kontrolą (istotna poprawa w zakresie wyniku ogólnego PANSS, podskali objawów pozytywnych, objawów negatywnych oraz generalnej psychopatologii)
III	473	40 i 120 mg/dobę	Olanzapina 15 mg/ /dobę		W trwającym 6 tyg. randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym w grupach otrzymujących lurasidon oraz olanzapinę zaobserwowano znamienne poprawę w redukcji objawów chorobowych mierzonych przy użyciu PANSS i CGI-S w porównaniu z kontrolą
III	492	40 mg/ /dobę (122), 80 mg/dobę (119) oraz 120 mg/dobę (124)	Brak	127	W trwającym 6 tyg. randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu lurasidon podawany w dawkach 40, 80 i 120 mg/dobę, jedynie w dawce 80 mg/dobę powodował znamienne poprawę w redukcji objawów chorobowych mierzonych przy użyciu PANSS i CGI-S w porównaniu z kontrolą
III	482	80 i 160 mg/dobę	Kwetiapina 600 mg XR		W trwającym 6 tyg. randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym w grupach otrzymujących lurasidon oraz kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu obserwowano znamienne poprawę w redukcji objawów chorobowych mierzonych przy użyciu PANSS i CGI-S w porównaniu z kontrolą

Objaśnienia skrótów w tekście



Podobnie w przedłużonym, trwającym 12 miesięcy badaniu porównawczym z kwetiapiną, wśród najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących lurasidon należały: akatyzie (12,6%), ból głowy (10,6%), bezsenność (7,9%), niepokój (6%), parkinsonizm polekowy (6%) i przyrost masy ciała (6%). Wzrost masy ciała w porównaniu z wynikami wyjściowego 6-tygodniowego badania wynosił +0,7 kg dla lurasidonu i +1,2 kg dla kwetiapiny [10, 25].

Podczas długoterminowego badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo lurasidonu z risperidonem, w grupie leczonej lurasidonem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (16,7%), bezsenność (15,8%) oraz sedacja (14,6%). Wśród pacjentów przyjmujących risperidon, odpowiednio 10,9%, 13,4% oraz 13,9%. Pacjenci otrzymujący risperidon najczęściej doświadczali przyrostu masy ciała (19,8%), nadmiernej senności (17,8%) oraz bólów głowy (14,9%). Procent podobnych doświadczeń u pacjentów przyjmujących lurasidon wynosił, odpowiednio: 9,3%, 13,6% oraz 10% [27]. Lurasidon, spośród dostępnych na rynku neuroleptyków, wydaje się powodować najmniejszy przyrost masy ciała [10, 33, 34]. Proporcja pacjentów schizofrenicznych, z odnotowanym co najmniej 7-procentowym wzrostem masy podczas 6-tygodniowego badania klinicznego wyniosła 5,6% w grupie leczonej lurasidonem, w porównaniu z 4% w grupie przyjmującej placebo [11]. U pacjentów z depresją w przebiegu ChAD, leczonych lurasidonem w monoterapii oraz terapii uzupełniającej przyrost masy ciała wynosił, odpowiednio 2,4% v. < 1% oraz 3,1% v. < 1%, w porównaniu z placebo [34]. Wykazano ponadto, że leczenie lurasidonem w sposób nieistotny statystycznie wpływa na inne parametry metaboliczne, tj. stężenie cholesterolu, HDL (*high-density lipoproteins*), triglicerydów, glukozy i insuliny [35].

Obserwacje te potwierdzają rezultaty metaanalizy przeprowadzonej przez De Hert i wsp., którzy oceniali wpływ nowo wprowadzonych neuroleptyków (iloperidonu, paliperidonu, asenapiny i lurasidonu) na parametry metaboliczne, takie jak: przyrost masy ciała, stężenie całkowitego cholesterolu, stężenie triglicerydów, itp. Wykazano, iż wpływ lurasidonu na wzrost masy ciała nie różnił się znamienne od grupy przyjmującej placebo, w przeciwieństwie do asenapiny, iloperidonu i paliperidonu [34].

Efekt lurasidonu na senność w ciągu dnia i jej pośredni wpływ na jakość procesów poznawczych oceniali w swojej analizie Silva i wsp. [36]. W badaniach tych lurasidon podawany wieczorem w dawce 80 i 160 mg/dobę nie zwiększał senności w ciągu dnia, w przeciwieństwie do kwetiapiny (600 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu). Jednocześnie lek ten powodował istotną poprawę wyników mierzonych w skalach PANSS, *Brief UCSD Performance-based*

*Skills Assessment* (UPSA-b). Wykazano, że wzrost senności w ciągu dnia był istotnym statystycznie czynnikiem osłabiającym funkcje poznawcze podczas leczenia kwetiapiną [36]. Podczas trwającego 6 tygodni badania klinicznego, z udziałem stabilnych, doświadczających objawów chorobowych pacjentów ze schizofrenią (n = 244), oceniano zmiany w jakości życia, funkcjonowaniu psychospołecznym oraz zaangażowaniu w leczenie, spowodowane zastąpieniem dotychczasowej terapii przeciwpsychotycznej, lurasidonem. Odnotowano istotną poprawę wyników *Personal Evaluation of Transitions in Treatment* (PETiT) w zakresie jakości życia (3,2, p < 0,001), funkcjonowania psychospołecznego (2,5, p < 0,001) oraz zaangażowania (0,7, p < 0,001) w całej próbie. Wzrost średnich wyników PETiT odnotowano w obu grupach: leczonych uprzednio sedatywnymi (olanzapina, kwetiapina) (2,7, n = 74) oraz niesedatywnymi (risperidon, aripiprazol, ziprasidon) (3,5, n = 139) neuroleptykami [37].

### Przeciwwskazania i środki ostrożności

#### Zespoły otępienne

Lurasidon nie jest zalecany pacjentom w podeszłym wieku, u których występują zaburzenia psychotyczne w przebiegu zespołów otępiennych. Analiza 17 kontrolowanych 10-tygodniowych badań klinicznych z udziałem atypowych neuroleptyków wykazała 7-krotnie wyższe ryzyko śmierci u pacjentów leczonych neuroleptykami, w porównaniu z grupą otrzymującej placebo [7, 11].

#### Powikłania sercowo-naczyniowe (w tym udar)

Lurasidon nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów z udarem [7, 11].

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Jedno z najpoważniejszych powikłań leczenia neuroleptykami, często śmiertelne w skutkach, odnotowano także podczas stosowania lurasidonu. Objawia się on hiperpireksją, sztywnością mięśni, zmienionym stanem świadomości, niestabilnością układu współczulnego (nieregularny puls i/lub ciśnienie tętnicze, tachykardia, potliwość). Dodatkowo mogą wystąpić: podniesiony poziom fosfokinazy kreatyniny, rabdomioliza oraz ostra niewydolność nerek. Ze względu na niespecyficzne objawy, diagnoza jest utrudniona [7, 11].

#### Hiperprolaktynemia

Lurasidon, podobnie jak inne leki blokujące receptory D<sub>2</sub>, może podnosić stężenie prolaktyny. Długotrwała hiperprolaktynemia w połączeniu z hipogonadyzmem, może prowadzić do obniżenia gęstości kości u pacjentów obojga płci [7, 11].

**Leukopenia, neutropenia, agranulocytoza**

Podczas pierwszych miesięcy stosowania lurasidonu u pacjentów z uprzednio obniżonym poziomem leukocytów lub epizodami polekowej leukopenii/neutropenii, należy monitorować morfologię krwi. W przypadku pojawienia się pierwszych sygnałów, świadczących o spadku stężenia białych krwinek, leczenie lurasidonem należy przerwać [7, 11].

**Hipotonia ortostatyczna, omdlenia**

Lurasidon może powodować epizody hipotonii ortostatycznej (w wyniku blokady receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych), choć podczas krótkoterminowych prób klinicznych przypadki nagłych spadków ciśnienia czy omdleń były sporadyczne (częstość porównywalna z grupą otrzymującą placebo). W grupie ryzyka znajdują się pacjenci cierpiący na choroby układu sercowo-naczyniowego, mózgu, podatni na niedociśnienie, na przykład przyjmujący leki hipotensyjne, odwodnieni, z hipowolemią [7, 11].

**Drgawki**

Lurasidon, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką czy chorobą Alzheimera (ze względu na obniżony próg drgawkowy). Podobnie ostrożność należy zachować

u osób powyżej 65. roku życia, gdyż u nich próg drgawkowy może ulec obniżeniu [7, 11].

**Myśli i próby samobójcze**

Nie odnotowano przypadków prób ani aktów samobójczych podczas krótkoterminowych badań klinicznych z użyciem lurasidonu. Częstość występowania myśli samobójczych u pacjentów otrzymujących lurasidon była porównywalna z grupą kontrolną [7, 11].

**Podsumowanie**

Podsumowując, w przeprowadzonych badaniach klinicznych lurasidon wykazał skuteczność zarówno w redukcji objawów wytwórczych schizofrenii, takich jak na przykład halucynacje i urojenia, jak i wpływie na objawy negatywne schizofrenii. Nie wykazano poważnych działań niepożądanych tego leku w postaci nasilonych objawów pozapiramidowych. Ponadto, lurasidon wydaje się mieć korzystny wpływ na zaburzenia poznawcze [9, 10]. Mało uciążliwe dawkowanie (raz dziennie z posiłkiem), najmniejszy wśród neuroleptyków przyrost masy ciała, brak wpływu na parametry sercowe i metaboliczne po sześciu tygodniach stosowania oraz poszerzone wskazania (schizofrenia i depresja w przebiegu ChAD) mogą przyczynić się do lepszej współpracy lekarza i pacjenta psychiatrycznego [3, 9].

**Streszczenie**

Lurasidon to nowy lek przeciwpsychotyczny II generacji (SGA) o dodatkowej aktywności przeciwdepresyjnej, zatwierdzony przez Food and Drug Administration do leczenia schizofrenii i objawów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Podobnie jak inne, atypowe neuroleptyki, lurasidon posiada wysokie powinowactwo do receptorów  $D_2$  i  $5-HT_{2A}$ , jak również do  $5-HT_7$ , oraz umiarkowane wobec receptorów  $5-HT_{1A}$  i  $\alpha_{2C}$ .

Stosując zwierzęce modele zaburzeń pamięci i uczenia wykazano, że lurasidon poprawia funkcje poznawcze zaburzone podaniem MK-801 czy fencyklidyny oraz przejawia aktywność przeciwdepresyjną w krótko- i długoterminowych modelach depresji u gryzoni.

Skuteczność i profil bezpieczeństwa lurasidonu w aktywnej i przewlekłej fazie schizofrenii oraz epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD były szacowane w kilkunastu randomizowanych, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych, z wykorzystaniem różnych dawek. Lurasidon w porównaniu z kontrolą (placebo) powodował istotną poprawę w zakresie redukcji objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii oraz osiowych objawów depresji w przebiegu ChAD.

Lurasidon jest dobrze tolerowany; do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: nudności, senność i akatyzje (5–15%). W porównaniu z innymi SGA, lurasidon wywiera słabszy wpływ na parametry metaboliczne, powodując nieznaczny przyrost masy ciała u pacjentów, klinicznie nieistotne zmiany w stężeniu glukozy, lipidów czy długości odcinka QT. Wygodne dawkowanie (raz dziennie z posiłkiem) oraz poszerzony profil aktywności czynią z lurasidonu konkurencyjnego kandydata w farmakoterapii chorób psychicznych.

**Psychiatria 2014; 11, 1: 1–8**

**słowa kluczowe:** atypowe leki przeciwpsychotyczne, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

## Piśmiennictwo

- Meltzer H.Y., Massey B.W. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr. Opin. Pharmacol* 2011; 11: 59–67.
- Kim D.H., Maneen M.J., Stahl S.M. Building a Better Antipsychotic: Receptor Targets for the Treatment of Multiple Symptom Dimensions of Schizophrenia. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 78–85.
- Citrome L. Lurasidone for Schizophrenia: A Brief Review of a New. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* 2011; 4: 251–257.
- Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K. i wsp. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic receptor activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 334: 171–181.
- Werner P., Ishiyama T., Loebel A. i wsp. 1053 — *In vitro* receptor-binding profile of lurasidone and other commonly-used antipsychotics. *European Psychiatry* 2013; 28: 1.
- Sunovion. Highlights of prescribing information for Latuda (lurasidone) tablets. Drugs@FDA Website. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/200603s009s013lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/200603s009s013lbl.pdf)
- Sunovion. Highlights of prescribing information for Latuda (lurasidone) tablets. Drugs@FDA Website. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/200603lbls10s11.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/200603lbls10s11.pdf)
- Miyake N., Miyamoto S., Jarskog L.F. New serotonin/dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia: are we making real progress? *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* 2011; 10: 122–134.
- Kane J.M. Lurasidone: a clinical overview. *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72 (supl. 1): 24–28.
- Citrome L. Lurasidone in schizophrenia: new information about dosage and place in therapy. *Advances In Therapy* 2012; 29: 815–825.
- Ghosh R., Gupta R., Bhatia M.S., Bhattacharya S.K. Lurasidone: a novel drug. *Delhi Psychiatry Journal* 2013; 16: 177–181.
- Ishiyama T., Tokuda K., Ishibashi T., Ito A., Toma S., Ohno Y. Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 572: 160–170.
- Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K., Ishiyama T., Toma S., Ito A. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats. *Behav. Brain Res.* 2008; 186: 197–207.
- Cates L.N., Roberts A.J., Huitron-Resendiz S., Hedlund P.B. Neuropharmacology Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT 7 receptor subtype. *Neuropharmacol* 2013; 70: 211–217.
- Horisawa T., Ishibashi T., Nishikawa H. i wsp. The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT 7 and 5-HT 1A receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: Mechanistic implications for the beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone. *Behav. Brain Res.* 2011; 220: 83–90.
- Björklund M., Sirviö J., Riekkinen M., Sallinen J., Scheinin M., Riekkinen P.J. Overexpression of  $\alpha 2C$ -adrenoceptors impairs water maze navigation. *Neuroscience* 2000; 95: 481–487.
- Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003; 27: 1159–1172.
- Horiguchi M., Hannaway K.E., Adele- Kun A.E., Meltzer H.Y. Subchronic treatment with lurasidone has both preventive and enduring reversal effects on the phencyclidine (PCP)-induced deficit in novel object recognition (NOR) in rats. *Neuropsychopharmacol.* 2011; 36: 436.
- Luoni A., Fumagalli F., Calabrese F., Ogasa M., Racagni G., Riva M.A. Modulation of neurotrophic mechanisms after chronic treatment with the novel antipsychotic lurasidone in rats. *European Neuropsychopharmacol.* 2006; 21: 507.
- Meltzer H.Y., Cucchiari J., Silva R. i wsp. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168: 957–967.
- Loebel A., Cucchiari J., Sarma K. i wsp. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2013; 145: 101–109.
- Nasrallah H.A., Silva R., Phillips D. i wsp. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47: 670–677.
- Harvey P.D., Ogasa M., Cucchiari J., Loebel A., Keefe R.S.E. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. Ziprasidone. *Schizophr. Res.* 2011; 127: 188–194.
- Stahl S.M., Cucchiari J., Simonelli D. i wsp. Long-term safety and tolerability of lurasidone for patients with schizophrenia: results of a 6-month, open-label extension study. Presented at the 164<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 2011; Honolulu, HI.
- Pikalov A., Loebel A., Cucchiari J., Xu J., Sarma K., Kane, J. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr. Res.* 2013; 147: 95–102.
- Cucchiari J., Hsu J., Ogasa M. i wsp. Long-Term Safety and Effectiveness of Lurasidone in Schizophrenia: Results of a 22-Month, Open-Label Extension Study. *Neuropsychopharmacol.* 2011; 36: S168.
- Citrome L., Cucchiari J., Sarma K. i wsp. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 27: 165–176.
- Loebel A., Cucchiari J., Silva R., Sarma K., Kroger H., Calabrese J.R., Sachs G. Lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorder* 2013; 15 (supl. 1): 137–138.
- Loebel A., Cucchiari J., Silva R., Hsu J., Sarma K., Sachs G., Calabrese J.R. Lurasidone adjunctive to lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorder* 2013; 15 (supl. 1): 138.
- Ketter T.A., Citrome L., Cucchiari J., Loebel A. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Bipolar Disorder* 2013; 15 (supl. 1): 92.
- Ketter T.A., Cucchiari J., Silva R., Pikalov A., Sarma K., Kroger H., Loebel A. Lurasidone treatment for bipolar I depression: effects on quality of life and patient's functioning. *Bipolar Disorder* 2013; 15 (supl. 1): 91.
- Hirschfeld R., Cucchiari J., Pikalov A., Werner P., Hsu J., Kroger H., Loebel A. Effect of lurasidone monotherapy or adjunctive therapy on anxiety symptoms in patients with bipolar I depression. *Bipolar Disorder* 2013; 15 (supl. 1): 91.
- Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. i wsp. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2014; 6736(13):60733-3.
- De Hert M., Yu W., Detraux J., Sweers K., van Winkel R., Correll C.U. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26: 733–759.
- McElroy S., Pikalov A., Cucchiari J. i wsp. Effect of lurasidone on metabolic indices in bipolar I depression: data from monotherapy and adjunctive studies. *Bipolar Disorder* 2013; 15 (supl. 1): 135–136.
- Silva R., Cucchiari J., Pikalov A., Xu J., Siu C., Loebel A., Kalali A. Daytime sleepiness as a mediator of treatment outcome in a placebo- and quetiapine xr-controlled trial of lurasidone in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2011; 36: 98–99.
- Awad G., Hassan M., Loebel A., Hsu J., Pikalov A., Rajagopalan K. Evaluation of health related quality of life outcomes among patients with schizophrenia switched to lurasidone from other antipsychotics. *Value Health* 2013; 16: A64.